

(71)

**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/087338 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A01N 51/00 //
(A01N 51/00, 53:08, 25:02)

MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/03619

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. April 2002 (02.04.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 17 676.7 9. April 2001 (09.04.2001) DE

**(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US):** BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SIRINYAN, Kirkor
[TR/DE]; Humperdinckstr. 12, 51467 Bergisch Gladbach
(DE). DORN, Hubert [DE/DE]; Pahlkestr. 71, 42115
Wuppertal (DE). GILGES, Martin [DE/DE]; Streitzeug-
gasse 4, 50667 Köln (DE). HANSEN, Olaf [DE/DE];
Tannenweg 43, 40764 Langenfeld (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/087338 A1

(54) Title: LIQUID FORMULATIONS FOR DERMAL APPLICATION IN TREATMENT OF PARASITIC INSECTS IN ANI-
MALS

(54) Bezeichnung: DERMAL APPLIZIERBARE FLÜSSIGE FORMULIERUNGEN ZUR BEKÄMPFUNG VON PARASITIE-
RENDEN INSEKTEN AN TIEREN

(57) Abstract: The invention relates to novel, skin-compatible, fluid formulations for dermal application, containing permethrin
and agonists or antagonists of the nicotinic acetylcholine receptors of insects for the treatment of parasitic insects on animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue, hautverträgliche, dermal applizierbare flüssige Formulierungen
enthaltend Permethrin und Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von
parasitierenden Insekten an Tieren.

Dermal applizierbare flüssige Formulierungen zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue, hautverträgliche, dermal applizierbare flüssige Formulierungen enthaltend Permethrin und Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren.
- 10 Die Verwendung von topischen Formulierungen enthaltend Permethrin, (3-phenoxyphenyl) Methyl 3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate, (CAS No [52645-53-1] zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren ist bekannt (vgl. z.B. WO 95/17 090, JP-07 247 203, EP-A-567 368, EP-A-461 962, US-5 236 954 und US-5 074 252).
- 15 Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten sind bekannt, z.B. aus Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten sind bekannt z.B. aus Europäische Offenlegungsschriften Nr. 464 830, 428 941, 425 978, 386 565, 383 091, 375 907, 364 844, 315 826, 259 738, 20 254 859, 235 725, 212 600, 192 060, 163 855, 154 178, 136 636, 303 570, 302 833, 306 696, 189 972, 455 000, 135 956, 471 372, 302 389; Deutsche Offenlegungsschriften Nr. 3 639 877, 3 712 307; Japanische Offenlegungsschriften Nr. 03 220 176, 02 207 083, 63 307 857, 63 287 764, 03 246 283, 04 9371, 03 279 359, 03 255 072; US-Patentschriften Nr. 5 034 524, 4 948 798, 4 918 086, 5 039 686, 25 5 034 404; PCT-Anmeldungen Nr. WO 91/17 659, 92/4965; Französische Anmeldung Nr. 2 611 114; Brasilianische Anmeldung Nr. 88 03 621. Die Verwendung von Spot-on-Formulierungen enthaltend Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren ist ebenso bekannt (siehe beispielsweise WO 98/27 817, EP-A-682 869 und EP 0 976 328).
- 30

Im Stand der Technik wurden auch bereits Kombinationen von Permethrin mit Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von Parasiten beschrieben (vgl. z.B. CN-1 245 637, WO 00/54 591, US-6 080 796, EP-A-981 955, US-6 033 731, JP-07 089 803).

5

Der Nachteil der Spot-on-Formulierungen auf Permethrin-Basis liegt in der geringen Wirksamkeit gegen Zecken und Flöhen.

10

Spot-on-Formulierungen auf Basis von Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren weisen in der Regel sehr gute Flohvirksamkeit auf. Sie haben jedoch den Nachteil, dass sie gegen Zecken unwirksam sind.

15

Die bislang bekannten Kombinationsformulierungen enthaltend Permethrin und Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren sind leider zur Bekämpfung von Parasiten an Tieren, insbesondere Kleintieren, nicht gut geeignet. Sie erfordern den Einsatz von größeren Wirkstoffmengen und führen in vielen Fällen zu Hautirritationen. Permethrin ist eine stark aprotische Verbindung während Agonisten und Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren, insbesondere die Imidaclopridanaloga, protische Verbindungen sind. Es ist daher nicht einfach, eine dermal applizierbare flüssige Formulierung zu finden, die beide Wirkstoffe enthält und folgende Eigenschaften aufweist:

20

- gute Löslichkeit der Wirkstoffe
- gute Hautverträglichkeit
- 25 - geringe Toxizität
- geringe Hautpenetration (da die Wirkstoffe vorzugsweise nicht-systemisch wirken sollen)
- hohe Wirksamkeit.

30

Aus diesem Grunde war bislang für eine erfolgreiche Zecken- und Flohbekämpfung eine Doppelbehandlung der Tiere mit den besagten Spot-on-Formulierungen er-

forderlich. Aus ökologischen und ökonomischen Gründen ist es wünschenswert, diese Formulierungen durch solche zu ersetzen, die gut hautverträglich sowie toxikologisch unbedenklich sind und sich ferner bei einem kleinen Applikationsvolumen z.B. (0,1 ml / 1.0 kg [Körpergewicht des zu behandelnden Tieres]) durch ihre gute Langzeitwirkung von mindestens drei bis vier Wochen, vor allem gegen Zecken und Flöhe, auszeichnen. Weiterhin sollte eine solche Formulierung in allen Klimazonen eine ausreichende Lagerungsstabilität aufweisen, üblicherweise mindestens drei Jahre z.B. in den herkömmlichen Spot-on-Tuben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung einer haut- und umweltverträglichen, anwenderfreundlichen, gegen parasitierende Insekten, insbesondere gegen Zecken und Flöhe, wirksamen Formulierung für die dermale Applikation enthaltend Permethrin und Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten.

Diese Aufgabe wird durch die im folgenden beschriebenen erfindungsgemäßen Mittel gelöst.

Die vorliegende Erfindung betrifft

20

1. Mittel enthaltend,

- a) 35 - 60 Gew.-% des Wirkstoffs Permethrin
- b) 2,5 - 12,5 Gew.-% Imidacloprid oder Imidaclopridanalogon
- 25 c) 27,5 - 62,5 Gew.-% N-Methylpyrrolidon
- d) 0 - 5 Gew.-% Wasser
- e) 0 - 0,5 Gew.-% phenolische Antioxidantien und
- f) 0 - 0,5 Gew.-% organische Säuren.

30 Die Angaben in Gewichtsprozent beziehen sich auf das Gesamtgewicht.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Mittel zusätzlich:

g) 2,5 - 10 Gew.-% Co-Lösungsmittel.

5 Die erfindungsgemäßen Mittel sind üblicherweise flüssig und eignen sich für die dermale Applikation, insbesondere als sogenannte Pour-on- oder Spot-on-Formulierungen.

Die ektoparasitizide Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Mittel enthaltend Permethrin in Kombination mit Imidacloprid oder einem Imidacloprid-Analogon liegt
10 überraschenderweise höher als von den Wirkungen der Einzelkomponenten zu erwarten war. Durch Anwendung dieser Mittel können daher die Aufwandmengen an Wirkstoff reduziert sowie die Langzeitwirkung erhöht werden. Ihre Anwendung bringt demzufolge ökonomische und ökologische Vorteile.

15 Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich hervorragend für den Einsatz bei der Parasitenbekämpfung.

Als Parasiten seien genannt:

20 Aus der Ordnung der Anoplura z.B. Haematopinus spp., Linognathus spp., Solenopotes spp., Pediculus spp., Pthirus spp.;
aus der Ordnung der Mallophaga z.B. Trimenopon spp., Menopon spp., Eomenacanthus spp., Menacanthus spp., Trichodectes spp., Felicola spp., Damalinae spp., Bovicola spp;

25 aus der Ordnung der Diptera z.B. Aedes spp., Culex spp., Simulium spp., Phlebotomus spp., Chrysops spp., Tabanus spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Muscina spp., Haemato-bosca spp., Haematobia spp., Stomoxys spp., Fannia spp., Glossina spp., Lucilia spp., Calliphora spp., Auchmero-myia spp., Cordylobia spp., Cochliomyia spp., Chrysomyia spp., Sarcophaga spp., Wohlfartia spp., Gasterophilus
30 spp., Oesteromyia spp., Oedemagena spp., Hypoderma spp., Oestrus spp., Rhinoestrus spp., Melophagus spp., Hippo-bosca spp..

Aus der Ordnung der Siphonaptera z.B. Ctenocephalides spp., Echidnophaga spp., Ceratophyllus spp., Pulex spp.

Aus der Ordnung der Metastigmata z.B. Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemaphysalis spp., Dermacentor spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp.;

aus der Ordnung der Mesostigmata z.B. Dermanyssus spp., Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp..

Aus der Ordnung der Prostigmata z.B. Cheyletiella spp., Psorergates spp., Myobia spp., Demodex spp., Neotrombicula spp.;

aus der Ordnung der Astigmata z.B. Acarus spp., Myocoptes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Neoknemidocoptes spp. Cytodites spp., Lamino-siotes spp..

Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich insbesondere bei der Bekämpfung von Ektoparasiten, vorzugsweise von Zecken und/oder Flöhen, an Tieren, insbesondere warmblütigen Tieren. Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Mittel bei Kleintieren eingesetzt. Unter Kleintieren werden hier insbesondere Hunde, Katzen und andere warmblütige Tiere, die nicht größer als Hunde sind, verstanden; d.h. sie haben ein Körpergewicht von üblicherweise nicht mehr als 90 kg, vorzugsweise nicht mehr als 50 kg. Besonders bevorzugt wurden die erfindungsgemäßen Mittel bei Hunden und Katzen, insbesondere bei Hunden, eingesetzt.

Da die behandelten Tiere in der Regel auch eine gewisse Menge des eingesetzten Mittels in der Umgebung verteilen, z. B. durch Reibung oder mit Debris, tritt die Wirkung der erfindungsgemäßen Mittel gegebenenfalls nicht nur direkt am Tier sondern auch in entsprechendem Maße in deren Umgebung ein.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Flüssigformulierungen können alle üblichen Isomerenmischungen des Permethrin-Wirkstoffes eingesetzt werden. Die bevorzugte Isomerenmischung besteht aus 35 - 45 % cis- sowie 55 - 65 % trans-Permethrin. Die

besonders bevorzugte Isomerenmischung besteht aus 37,5 – 42,5 % cis- sowie 57,5 - 62,5 % trans-Permethrin.

Die Permethrin-Mengen im erfindungsgemäßen Mittel können zwischen 35 - 60 %
5 breit variiert werden. Bevorzugt werden Mengen im Bereich 45 - 60 %, besonders bevorzugt enthält das erfindungsgemäße Mittel Permethrin im Bereich 47.5 - 55 %.

Die Mengen an Imidacloprid oder Imidacloprid-Analogen können zwischen 2.5 - 12.5 % ebenso breit variiert werden, wobei Mengen im Bereich 5.0-10.0 % zu
10 bevorzugen sind. Besonders bevorzugt wird Imidacloprid oder das Imidacloprid-Analogon in den erfindungsgemäßen Mitteln in Mengen im Bereich 7,5 - 10 % eingesetzt.

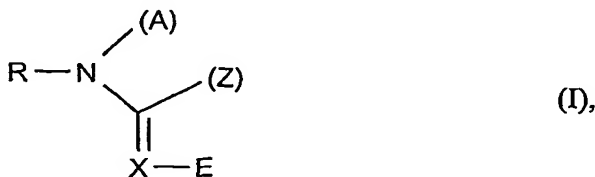
Selbstverständlich können die besagten Formulierungen noch weitere geeignete
15 Wirkstoffe enthalten.

Als Beispiele seien wachstumshemmende Wirkstoffe und Synergisten genannt Pyriproxyfen {2-[1-methyl-2-(4-phenoxyphenoxy)-ethoxy]-pyridine CAS Nr.: 95737-68-1}, Methopren [(E,E)-1-methylethyl 11-methoxy-3,7,11-trimethyl-2,4-
20 dodecadienoate CAS Nr.: 40596-69-8] und Triflumuron {2-chloro-N-[[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]carbonyl]benzamide CAS Nr.: 64628-44-0}.

Als Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten seien vorzugsweise die Imidaclopridanaloga genannt.

25

Unter Imidaclopridanaloga sollen Verbindungen der Formel (I) verstanden werden:



in welcher

- 5 R für Wasserstoff, gegebenenfalls substituierte Reste der Gruppe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl steht;
- A für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Wasserstoff, Acyl, Alkyl, Aryl steht oder für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest Z verknüpft ist;
- 10 E für einen elektronenziehenden Rest steht;
- X für die Reste -CH= oder =N- steht, wobei der Rest -CH= anstelle eines H-Atoms mit dem Rest Z verknüpft sein kann;
- 15 Z für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Alkyl, -O-R, -S-R,
- $$\text{---N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R} \\ \searrow \text{R} \end{array} \text{ steht,}$$
- oder für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest A oder dem Rest X verknüpft ist.
- 20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher die Reste folgende Bedeutung haben:

- 25 R steht für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl.

Als Acylreste seien genannt Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, (Alkyl-)-(Aryl-)-phosphoryl, die ihrerseits substituiert sein können.

30

Als Alkyl seien genannt C₁₋₁₀-Alkyl, insbesondere C₁₋₄-Alkyl, im einzelnen Methyl, Ethyl, i-Propyl, sec.- oder t-Butyl, die ihrerseits substituiert sein können.

5

Als Aryl seien genannt Phenyl, Naphthyl, insbesondere Phenyl.

Als Aralkyl seien genannt Phenylmethyl, Phenethyl.

10

Als Heteroaryl seien genannt Heteroaryl mit bis zu 10 Ringatomen und N, O, S insbesondere N als Heteroatomen. Im einzelnen seien genannt Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Benzthiazolyl.

15

Als Heteroarylalkyl seien genannt Heteroarylmethyl, Heteroarylethyl mit bis zu 6 Ringatomen und N, O, S, insbesondere N als Heteroatomen.

Als Substituenten seien beispielhaft und vorzugsweise aufgeführt:

20

Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propyloxy und n-, i- und t-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Trifluormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Fluor, Chlor und Brom; Cyano; Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkyl-

30

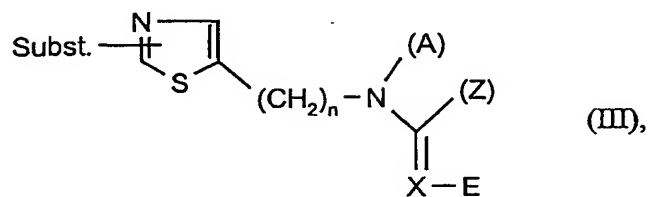
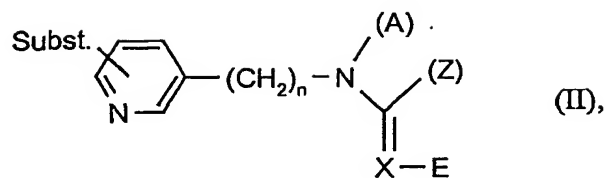
gruppe, wie Methylamino, Methyl-ethyl-amino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-butylamino; Carboxyl; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboethoxy; Sulfo (-SO₃H); Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoffatomen, wie Phenylsulfonyl sowie Heteroarylamino und Heteroarylalkylamino wie Chlorpyridylamino und Chlorpyridylmethylamino.

10 A steht besonders bevorzugt für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, die bevorzugt die bei R angegebenen Bedeutungen haben. A steht ferner für eine bifunktionelle Gruppe. Genannt sei gegebenenfalls substituiertes Alkyl mit 1-4, insbesondere 1-2 C-Atomen, wobei als Substituenten die weiter oben aufgezählten Substituenten genannt seien und wobei die Alkylengruppen durch Heteroatome aus der Reihe N, O, S unterbrochen sein können.

A und Z können gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei Alkyl der N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.

Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Hexahydro-1,3,5-triazin, Morpholin genannt, die gegebenenfalls bevorzugt durch Methyl substituiert sein können.

- E steht für einen elektronenziehenden Rest, wobei insbesondere NO₂, CN, Halogenalkylcarbonyl wie 1,5-Halogen-C₁₋₄-carbonyl, insbesondere COCF₃ genannt seien.
- 5 X steht für -CH= oder -N=
- Z steht für gegebenenfalls substituierte Reste Alkyl, -OR, -SR, -NRR, wobei R und die Substituenten bevorzugt die oben angegebene Bedeutung haben.
- 10 Z kann außer dem obengenannten Ring gemeinsam mit dem Atom, an welches es gebunden ist und dem Rest $\begin{array}{c} | \\ =\text{C}- \end{array}$
- 15 an der Stelle von X einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei die Alkyl oder N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische
- 20 Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.
- Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Morpholin und N-Methylpiperazin genannt.
- 25 Als ganz besonders bevorzugt erfindungsgemäß verwendbare Verbindungen seien Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) genannt:



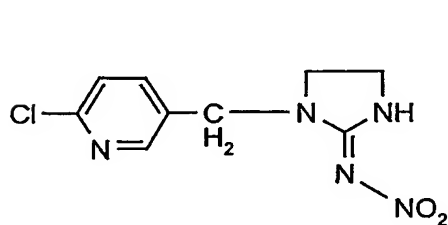
5 in welchen

n für 1 oder 2 steht,

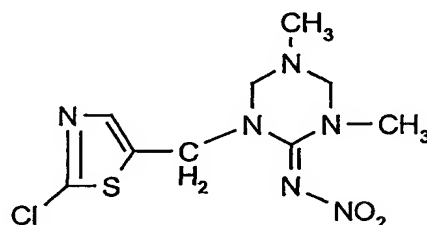
Subst. für einen der oben aufgeführten Substituenten, insbesondere für Halogen, ganz
 10 besonders für Chlor, steht,

A, Z, X und E die oben angegebenen Bedeutungen haben,

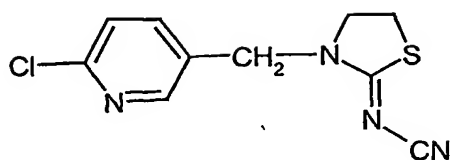
Im einzelnen seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen (Imidacloprid und
 15 Analoga) genannt:



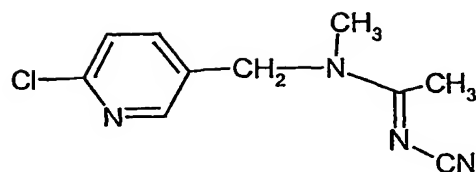
Imidacloprid



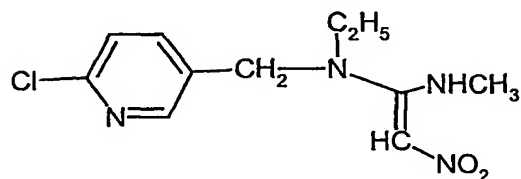
AKD 1022



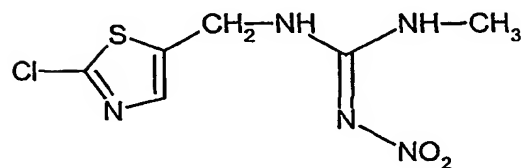
Thiachloprid



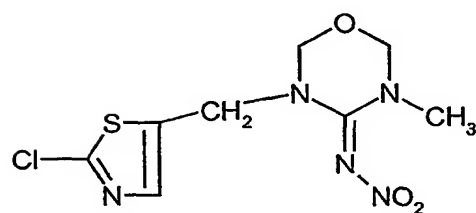
Acetamiprid



Ti 304



Ti 435



Thiamethoxam

10 Die N-Methylpyrrolidon-Menge kann im Bereich 27,5 bis 62,5 Gew.-% variiert werden. Bevorzugt liegt sie bei 35 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 40 bis 45 Gew.-%.

15 Die Antioxidantien-Mengen können im Bereich 0 - 0,5 % breit variiert werden, wobei Mengen im Bereich 0,05 - 0,25 % zu bevorzugen sind. Mengen im Bereich 0,05 - 0,15 % werden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel besonders bevorzugt eingesetzt. Es kommen alle üblichen Antioxidantien in Frage, bevorzugt phenolische Antioxidantien wie z.B. Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

20 Die Menge an organischer Säure kann im Bereich 0 - 0,5 % breit variiert werden, wobei Mengen im Bereich 0,05 - 0,25 % zu bevorzugen sind. Mengen im Bereich

0.05 -0.15 % werden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel besonders bevorzugt eingesetzt. Zum Einsatz in den erfindungsgemäßen Mitteln eignen sich alle pharmazeutisch verträglichen organischen Säuren, insbesondere Carbonsäuren, wie z.B. Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure und Apfelsäure. Besonders bevorzugt sind die organischen Säuren Citronensäure und Apfelsäure. Ganz besonders bevorzugt ist Citronensäure. Ihre Menge kann insbesondere im Bereich 0,05 bis 0,25 breit variiert werden. Wobei die Mengen im Bereich 0,075 – 0,15 % wiederum besonders bevorzugt werden.

Die Co-Lösungsmittel-Mengen können im Bereich 2,5 - 10 Gew.-% breit variiert werden, wobei Mengen im Bereich 2,5 - 7,5 Gew.-% zu bevorzugen sind. Mengen im Bereich 3,5 - 6,0 Gew.-% werden in den erfindungsgemäßen Mitteln besonders bevorzugt eingesetzt.

Als Co-Lösungsmittel kommen organische Lösungsmittel mit einem Siedepunkt $>80^{\circ}\text{C}$ und einem Flammpunkt $>75^{\circ}\text{C}$ in Betracht. Bevorzugt haben die Co-Lösungsmitteln eine spreitende Wirkung. In diesem Zusammenhang sei auf höher-siedende aliphatische sowie aromatische Alkohole, aliphatische Polyether, aliphatische und/oder aromatische Ester, cyclische und/oder acyclische Carbonate hingewiesen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel werden jedoch vorzugsweise aliphatische acyclische oder cyclische Ether bzw. Polyether sowie Fettsäureester insbesondere Triglyceride eingesetzt.

Zum Einsatz in den erfindungsgemäßen Mitteln eignen sich Ether bzw. Polyether beispielsweise aus der Reihe Diethylenglykolmonoethylther, Dipropylenglykolmonomethylether, Tetrahydrofurfurylalkohol und Tetrahydrofurfurylethoxylat, wobei die beiden letztgenannten besonders zu bevorzugen sind.

Als Fettsäureester sowie Triglyceride seien beispielsweise erwähnt: Isopropylmyristat, Miglyol 810, Miglyol 812, Miglyol 818, Miglyol 829, Miglyol 840 und Miglyol 8810 (zur Definition der Miglyole siehe beispielsweise H.P. Fiedler Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Seiten
5 1008-1009, Bd. 2, Editio Cantor Verlag Aulendorf (1996)).

Den bisherigen Untersuchungen kann entnommen werden, dass die mit den genannten Co-Lösungsmitteln modifizierten, erfindungsgemäßen Mischungen sich durch ihre bessere Haut- und Augenverträglichkeit, bessere biologische Wirksamkeit
10 sowie durch ihr günstigeres Kältestabilitätsverhalten in den üblichen Single-dose-Applikationstuben auszeichnen.

Neben den oben aufgeführten Bestandteilen können die erfindungsgemäße Mittel weitere übliche, pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe enthalten. Als solche seien
15 beispielsweise genannt: Spreitmittel und Tenside.

Spreitmittel sind beispielsweise spreitende Öle wie Adipinsäure-di-2-ethylhexylester, Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, cyclische und acyclische Silikonöle, wie Dimetikone und ferner deren Co- und Terpolymerisate mit Ethylenoxid,
20 Propylenoxid und Formalin, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Als Tenside seien genannt: Nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monoleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;
25

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;
30

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Die erfindungsgemäßen Mittel können nach üblichen Verfahren hergestellt werden, beispielsweise in dem man die Wirkstoffe unter Rühren mit den weiteren Bestandteilen vermischt und eine Lösung herstellt. Diese kann gegebenenfalls filtriert
5 werden. Zur Abfüllung eignen sich beispielsweise Kunststofftuben.

Die erfindungsgemäßen Flüssigformulierungen zeichnen sich durch ihre hervorragende Lagerungsstabilität von mindestens drei Jahren in allen Klimazonen aus. Aufgrund der sehr guten Wirksamkeit kann das Applikationsvolumen klein gehalten
10 werden. Die bevorzugten Applikationsvolumina liegen bei 0,075-0,25 ml/1,0 kg [Körpergewicht des zu behandelnden Kleintieres], vorzugsweise 0,1-0,15 ml/1,0 kg [Körpergewicht des zu behandelnden Kleintieres].

Sie eignen sich hervorragend zum Abfüllen und Ausbieten in lagerungskritischen
15 Behältern, wie z.B. der "Single dose Polypropylenkunststofftuben" der Wandstärke von 300-500 µm und des Abfüllvolumens 1,0 bis 4,0 ml.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind weiterhin ausgezeichnet hautverträglich und weisen eine geringe Toxizität auf.
20

Schließlich sind sie aufgrund ihrer biologischen Abbaubarkeit umweltverträglich.

Beispiele**Beispiel 1**

Eine homogene Spot-on-Lösung bestehend aus

5

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 10 g Imidacloprid (1-[(6-Chlor-3-pyridinyl)methyl]-N-nitro-2-imidazolidinium)
der Fa. Bayer AG
- 44,8 g N-Methylpyrrolidon
- 10 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)

Beispiel 2

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

15

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 10 g Imidacloprid
- 40,8 g N-Methylpyrrolidon
- 4,0 g Wasser
- 20 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 3

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

25

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG
- 44,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 30 0,1 g BHT

Beispiel 4

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 5 10 g Diaclofen (Thiamethoxam) der Fa. Novartis AG
- 44,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 5

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 7,5 g Imidacloprid
- 15 43,3 g N-Methylpyrrolidon
- 4,0 g Wasser
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 6

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 47,5 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 10,0 g Imidacloprid
- 25 38,3 g N-Methylpyrrolidon
- 4,0 g Wasser
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)

Beispiel 7

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 47,5 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
5 10 g Imidacloprid
42,3 g N-Methylpyrrolidon
0,1 g Citronensäure
0,1 g BHT

10 **Beispiel 8**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
8 g Imidacloprid
15 46,8 g N-Methylpyrrolidon
0,1 g Milchsäure
0,1 g BHT

Beispiel 9

- 20 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
8 g Imidacloprid
46,8 g N-Methylpyrrolidon
25 0,1 g Milchsäure
0,1 g Butylhydroxyanisol

Beispiel 10

Eine homogene Spot-on-Lösung bestehend aus

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
5 10 g Imidacloprid (1-[(6-Chlor-3-pyridinyl)methyl]-N-nitro-2-imidazolidinium)
der Fa. Bayer AG
39,8 g N-Methylpyrrolidon
0,1 g Citronensäure
0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)
10 5,0 g Miglyol 812 der Fa. Sasol Germany GmbH, D- 58453 Witten

Beispiel 11

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 15 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
10 g Imidacloprid
35,8 g N-Methylpyrrolidon
4,0 g Wasser
0,1 g Citronensäure
20 0,1 g BHT
5,0 g Miglyol 840 der Fa. Sasol Germany GmbH, D- 58453 Witten

Beispiel 12

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 25
45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG
39,8 g N-Methylpyrrolidon
0,1 g Citronensäure
30 0,1 g BHT
5,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol

Beispiel 13

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 5 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 10 g Diaclofen (Thiamethoxam) der Fa. Novartis AG
- 39,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT
- 10 5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

Beispiel 14

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 15 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 7,5 g Imidacloprid
- 40,0 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT
- 20 3,3 g Miglyol 812

Beispiel 15

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 25 47,5 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 10,0 g Imidacloprid
- 33,8 g N-Methylpyrrolidon
- 4,0 g Wasser
- 0,1 g Citronensäure
- 30 0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)
- 5,0 g Miglyol 812

Beispiel 16

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 5 47,5 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
10 g Imidacloprid
34,3 g N-Methylpyrrolidon
0,1 g Citronensäure
0,1 g BHT
10 4,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol
4,0 g Miglyol 812

Beispiel 17

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 15 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
8 g Imidacloprid
40,8 g N-Methylpyrrolidon
0,1 g Milchsäure
20 0,1 g BHT
6,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol

Beispiel 18

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 25 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
8 g Imidacloprid
42,8 g N-Methylpyrrolidon
0,1 g Milchsäure
30 0,1 g Butylhydroxyanisol
4,0 g Diethylenglykolmonoethylether

A. Wirksamkeit gegen Flöhe am Hund

Ctenocephalides felis

5 An den Tagen -4 und -1 werden Hunde mit ca. 100 adulten, nüchternen *Ctenocephalides felis* pro Hund infestiert. Dabei werden die Flöhe auf den Nacken des Tieres ausgebracht.

10 Am Tag 0 wird der Infestationserfolg am Hund überprüft, indem am wachen Tier nach Flöhen gesucht wird. Die Zahl der lebenden Flöhe wird protokolliert.

15 Nach der Zählung der Flöhe werden die Tiere behandelt. Die Hunde der Kontrollgruppe werden nicht behandelt. Die zu prüfenden Arzneimittel gemäß der Beispiele 1 bis 18 werden den Tieren dermal als Spot-on bei einer Applikationsmenge von 0,1 ml/kg Körpergewicht verabreicht. Die Applikation erfolgt einmalig am Tag 0. Es werden nur klinisch gesunde Tiere verwendet.

20 Am Tag 1 werden alle Hunde auf lebende Flöhe überprüft. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten festgehalten.

25 Am Tag 7, 14, 21 und 28 werden alle Hunde mit ca. 100 adulten, nüchternen *Ctenocephalides felis* pro Hund reinfestiert. Jeweils einen Tag nach Reinfestation werden alle Hunde auf lebende Flöhe kontrolliert. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten protokolliert.

30 Eine Formulierung wird als hochwirksam erachtet, wenn am Tag 1 und jeweils am zweiten Tag nach Reinfestation eine Wirksamkeit >95% festgestellt wird und diese Wirkung über mindestens 3-4 Wochen anhält.

30 Für die Berechnung der Wirksamkeit wird eine modifizierte Formel nach Abbott benutzt:

$$\text{Wirksamkeit \%} = \frac{\text{Ø Anzahl Flöhe KG} - \text{Ø Anzahl Flöhe BG}}{\text{Ø Anzahl Flöhe KG}} \times 100$$

KG: Kontrollgruppe

BG: Behandlungsgruppe

5

Die Arzneimittel gemäß den Formulierungsbeispielen 1 bis 18 in einer Dosierung von 0,1ml/kg als Spot on appliziert, erwiesen sich gegen *Ctenocephalides felis* als hochwirksam.

10

B. Wirksamkeit gegen Zecken (*Rhipicefalus sanguineus*) am Hund

15

Jeweils an den Tagen -4 und -1 werden Hunde mit 2% Rompun® (Bayer AG, Wirkstoff: Xylazinhydrochlorid) (0,1ml/kg Körpergewicht) sediert. Nachdem alle Hunde sediert sind (nach ca. 10-15 Minuten) werden sie in Transportboxen überführt und 50 *Rhipicefalus sanguineus* (25♀, 25♂) pro Hund auf den Nacken des Tieres ausgebracht. Die Tiere werden nach ca. 1 ½ Stunden wieder aus der Transportkiste in den Käfig gesetzt.

20

Am Tag 0 wird der Infestationserfolg am Hund überprüft, indem am wachen Tier nach Zecken gesucht wird. Intensiv wird dabei gesucht im Kopf- und Ohrenbereich inkl. Ohrenfalte, im Bereich des Nackens, am Unterbauch, an der Unterbrust, an der seitlichen Flanke sowie zwischen den Zehen und an den Gliedmaßen. Die Zahl der angesogenen lebenden Zecken wird protokolliert. Tote Zecken werden entfernt.

25

Nach der Zählung der Zecken werden die Tiere behandelt. Die Hunde der Kontrollgruppe werden nicht behandelt. Die zu prüfenden Arzneimittel werden den Tieren dermal als Spot-on verabreicht. Die Applikation erfolgt einmalig am Tag 0. Es werden nur klinisch gesunde Tiere verwendet.

Am Tag 1 und Tag 2 werden alle Hunde auf lebende und tote angesogene Zecken überprüft. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten festgehalten. Am Tag 2 werden alle lebenden und toten Zecken vom Hund entfernt.

5

Am Tag 7, 14, 21 und 28 werden alle Hunde mit jeweils 50 *Rhipicefalus sanguineus* (25♀, 25♂) pro Hund reinfestiert. Jeweils einen und zwei Tage nach Reinfestation werden alle Hunde auf lebende und tote angesogene Zecken kontrolliert. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten protokolliert. Am zweiten Tag nach Reinfestation werden alle lebenden und toten Zecken vom Hund entfernt.

10

Eine Formulierung wird als hochwirksam erachtet, wenn am Tag 2 und jeweils am zweiten Tag nach Reinfestation eine Wirksamkeit >90 % festgestellt wird und diese Wirkung über mindestens 3 Wochen anhält.

15

Für die Berechnung der Wirksamkeit wird eine modifizierte Formel nach Abbott benutzt:

$$\text{Wirksamkeit \%} = \frac{\text{Ø Anzahl Zecken KG} - \text{Ø Anzahl Zecken BG}}{\text{Ø Anzahl Zecken KG}} \times 100$$

20

KG: Kontrollgruppe

BG:

Behandlungsgruppe

Die Arzneimittel in einer Dosierung gemäß den Formulierungsbeispielen 1 bis 18 von 0,1ml/kg als Spot on appliziert, erwiesen sich gegen *Rhipicefalus sanguineus* als hochwirksam.

25

C. Floh- und Zeckenwirksamkeit über 6 Wochen

Die Floh- und Zeckenwirksamkeit der erfindungsgemäßen Mittel wurde über 6 Wochen getestet. Die Versuchsdurchführung folgte der Beschreibung unter den
5 Punkten A und B

Tabelle 1 Floh- und Zeckenwirksamkeit des Mittels gemäß Beispiel 10

Studien- nummer	Studien- Design/Applications- volumen 0,1 ml/kg	Floh-Wirksam- keit (geo Mean)/- Zecken-Wirk- samkeit (geo. mean) 1-2 Tage nach der Behand- lung	Floh-Wirksam- keit (geo Mean)/- Zecken-Wirk- samkeit (geo. mean) 1 Woche nach der Behand- lung	Floh-Wirksam- keit (geo Mean)/- Zecken-Wirk- samkeit (geo. mean) 2 Wochen nach der Behand- lung	Floh-Wirksam- keit (geo Mean)/- Zecken-Wirk- samkeit (geo. mean) 3 Wochen nach der Behand- lung	Floh-Wirksam- keit (geo Mean)/- Zecken-Wirk- samkeit (geo. mean) 4 Wochen nach der Behand- lung	Floh-Wirksam- keit (geo Mean)/- Zecken-Wirk- samkeit (geo. mean) 5 Wochen nach der Behand- lung	Floh-Wirksam- keit (geo Mean)/- Zecken-Wirk- samkeit (geo. mean) 6 Wochen nach der Behand- lung
1	Ctenocephalides felis / Rhipicephalus sanguineus	100% / 87,2%	100% / 89,9%	100% / 89,9%	95,3% / 97,6%	95,9% / 91,4%	90,6% / 85,5%	92,3% / 83,6%
2	Ctenocephalides felis / Amblyomma americanum	100% / 38,9%	100% / 100%	100% / 100%	99,7% / 100%	99,0% / 50,0%	96,3% / 92,8%	99,0% / 50,0%
3	Ctenocephalides felis / Rhipicephalus sanguineus	100% / 67,0%	100% / 95,9%	99,8% / 96,8%	98,9% / 94,1 %	94,5% / 85,0%	68,1% / 80,0%	

Patentansprüche

1. Mittel enthaltend,
 - 5 a) 35 - 60 Gew.-% des Wirkstoffs Permethrin
 - b) 2.5 - 12.5 Gew.-% Imidacloprid oder Imidaclopridanalogon
 - c) 27.5 - 62.5 Gew.-% N-Methylpyrrolidon
 - d) 0 - 5 Gew.-% Wasser
 - e) 0 - 0,5 Gew.-% phenolische Antioxidantien und
 - 10 f) 0 - 0,5 Gew.-% organische Säuren.
2. Mittel gemäß Anspruch 1, zusätzlich enthaltend
 - 15 g) 2,5 - 10 Gew.-% Co-Lösungsmittel.
3. Verfahren zur Herstellung von Mitteln gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Permethrin und Imidacloprid oder Imidacloprid-Analogon mit den übrigen in Anspruch 1 oder 2 genannten Bestandteilen unter Rühren vermischt und eine Lösung herstellt.
- 20 4. Verwendung des Mittels gemäß Anspruch 1 oder 2, zur Bekämpfung von Parasiten an Tieren.
5. Verwendung gemäß Anspruch 4, zur Bekämpfung von Zecken und/oder Flöhen an warmblütigen Tieren.
- 25 6. Verwendung gemäß Anspruch 5, zur Bekämpfung von Zecken und/oder Flöhen an Hunden.
- 30 7. Verwendung gemäß Anspruch 5, zur Bekämpfung von Zecken und/oder Flöhen an Katzen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/03619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A01N51/00 //(A01N51/00,53:08,25:02)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 02 43494 A (BAYER AG) 6 June 2002 (2002-06-06) claims page 11, line 15 - line 23 page 13, line 5 - line 14 page 15, line 3 page 21, line 14 - line 20	1-7
A	FR 2 784 011 A (RHONE POULENC AGROCHIMIE) 7 April 2000 (2000-04-07) claims	1
A	EP 0 682 869 A (BAYER AG) 22 November 1995 (1995-11-22) cited in the application claims page 7, line 19 - line 29 page 15, line 16	1-7
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2002

Date of mailing of the international search report

29/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Decorte, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/03619

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 96 17520 A (BAYER AG ;SIRINYAN KIRKOR (DE); DORN HUBERT (DE); KUJANEK RICHARD) 13 June 1996 (1996-06-13) claims page 13, line 1 - line 2 -----</p>	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/03619

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0243494	A	06-06-2002	WO 0243494 A2	06-06-2002
FR 2784011	A	07-04-2000	FR 2784011 A1	07-04-2000
EP 0682869	A	22-11-1995	DE 4417742 A1	23-11-1995
			AU 696581 B2	17-09-1998
			AU 2014495 A	30-11-1995
			CA 2149594 A1	21-11-1995
			CZ 9501309 A3	13-05-1998
			EP 0682869 A1	22-11-1995
			FI 952421 A	21-11-1995
			HU 71902 A2	28-02-1996
			IL 113756 A	28-10-1999
			JP 3276808 B2	22-04-2002
			JP 8092091 A	09-04-1996
			NO 951993 A	21-11-1995
			NZ 272141 A	28-10-1996
			PL 308664 A1	27-11-1995
			RU 2166253 C2	10-05-2001
			SK 66395 A3	06-12-1995
			US 2001027201 A1	04-10-2001
			US 2001044456 A1	22-11-2001
			US 2001041723 A1	15-11-2001
			US 6329374 B1	11-12-2001
			US 2001021716 A1	13-09-2001
			US 6232328 B1	15-05-2001
			ZA 9504107 A	19-01-1996
WO 9617520	A	13-06-1996	DE 4443888 A1	13-06-1996
			AT 176383 T	15-02-1999
			AU 701461 B2	28-01-1999
			AU 4256996 A	26-06-1996
			BR 9509873 A	25-11-1997
			CA 2207212 A1	13-06-1996
			CN 1175188 A	04-03-1998
			CZ 9701727 A3	15-10-1997
			DE 59505055 D1	18-03-1999
			DK 796042 T3	20-09-1999
			WO 9617520 A1	13-06-1996
			EP 0796042 A1	24-09-1997
			ES 2126958 T3	01-04-1999
			FI 972387 A	05-06-1997
			GR 3029907 T3	30-07-1999
			HU 77235 A2	02-03-1998
			JP 3257679 B2	18-02-2002
			JP 10510252 T	06-10-1998
			NO 972592 A	04-08-1997
			NZ 297416 A	24-09-1998
			PL 320674 A1	27-10-1997
			SK 71797 A3	08-10-1997
			US 6372765 B1	16-04-2002
			US 6001858 A	14-12-1999
			ZA 9510433 A	18-06-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCI/EP 02/03619

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 AOIN51/00 //(AOIN51/00,53:08,25:02)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 AOIN

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 02 43494 A (BAYER AG) 6. Juni 2002 (2002-06-06) Ansprüche Seite 11, Zeile 15 - Zeile 23 Seite 13, Zeile 5 - Zeile 14 Seite 15, Zeile 3 Seite 21, Zeile 14 - Zeile 20	1-7
A	FR 2 784 011 A (RHONE POULENC AGROCHIMIE) 7. April 2000 (2000-04-07) Ansprüche	1
A	EP 0 682 869 A (BAYER AG) 22. November 1995 (1995-11-22) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Seite 7, Zeile 19 - Zeile 29 Seite 15, Zeile 16	1-7
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Juli 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/07/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Decorte, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/03619

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 96 17520 A (BAYER AG ; SIRINYAN KIRKOR (DE); DORN HUBERT (DE); KUJANEK RICHARD) 13. Juni 1996 (1996-06-13) Ansprüche Seite 13, Zeile 1 - Zeile 2 -----</p>	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03619

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0243494	A	06-06-2002	WO	0243494 A2	06-06-2002
FR 2784011	A	07-04-2000	FR	2784011 A1	07-04-2000
EP 0682869	A	22-11-1995	DE	4417742 A1	23-11-1995
			AU	696581 B2	17-09-1998
			AU	2014495 A	30-11-1995
			CA	2149594 A1	21-11-1995
			CZ	9501309 A3	13-05-1998
			EP	0682869 A1	22-11-1995
			FI	952421 A	21-11-1995
			HU	71902 A2	28-02-1996
			IL	113756 A	28-10-1999
			JP	3276808 B2	22-04-2002
			JP	8092091 A	09-04-1996
			NO	951993 A	21-11-1995
			NZ	272141 A	28-10-1996
			PL	308664 A1	27-11-1995
			RU	2166253 C2	10-05-2001
			SK	66395 A3	06-12-1995
			US	2001027201 A1	04-10-2001
			US	2001044456 A1	22-11-2001
			US	2001041723 A1	15-11-2001
			US	6329374 B1	11-12-2001
			US	2001021716 A1	13-09-2001
			US	6232328 B1	15-05-2001
			ZA	9504107 A	19-01-1996
WO 9617520	A	13-06-1996	DE	4443888 A1	13-06-1996
			AT	176383 T	15-02-1999
			AU	701461 B2	28-01-1999
			AU	4256996 A	26-06-1996
			BR	9509873 A	25-11-1997
			CA	2207212 A1	13-06-1996
			CN	1175188 A	04-03-1998
			CZ	9701727 A3	15-10-1997
			DE	59505055 D1	18-03-1999
			DK	796042 T3	20-09-1999
			WO	9617520 A1	13-06-1996
			EP	0796042 A1	24-09-1997
			ES	2126958 T3	01-04-1999
			FI	972387 A	05-06-1997
			GR	3029907 T3	30-07-1999
			HU	77235 A2	02-03-1998
			JP	3257679 B2	18-02-2002
			JP	10510252 T	06-10-1998
			NO	972592 A	04-08-1997
			NZ	297416 A	24-09-1998
			PL	320674 A1	27-10-1997
			SK	71797 A3	08-10-1997
			US	6372765 B1	16-04-2002
			US	6001858 A	14-12-1999
			ZA	9510433 A	18-06-1996